

Linagliptina/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió del 13 de juny de 2014

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al juny de 2014 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Linagliptina/metformina (Jentadueto®)

Indicació avaluada

Tractament de la diabetis tipus 2 en adults per millorar el control glucèmic, com a complement a la dieta i l'exercici, en les situacions següents:

- Pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina en monoteràpia o pacients no controlats adequadament amb metformina i altres medicaments per al tractament de la diabetis, incloent-hi la insulina.
- Pacients ja tractats amb metformina i linagliptina en comprimits separats.

Document que s'esmena

☒ informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/linagliptina-metformina>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

17 de gener de 2019

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 7):

Tenint en compte que l'associació linagliptina/metformina (LINA/MET) no ha demostrat una superioritat en termes d'eficàcia clínica, les incerteses existents sobre la seva seguretat tant a curt com a llarg termini, i que el seu cost és molt superior a altres alternatives, l'associació a dosis fixes LINA/MET es pot considerar com una altra opció per a la individualització del tractament antidiabètic però, malgrat els possibles avantatges posològics, no suposa un avanç terapèutic en el tractament de la DM2.

Dictamen (pàgina 7):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Justificació dels canvis

Els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) presenten una eficàcia mitjana en la reducció de l'HbA1c. Tot i tenir en general un bon perfil de seguretat i un risc baix d'hipoglucèmies, s'han relacionat amb algunes reaccions adverses de tipus pancreàtic. A les pautes d'harmonització per al tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 es consideren una alternativa a les sulfonilurees quan aquestes estan contraindicades, juntament amb altres grups farmacològics.¹

Linagliptina és un IDPP4 que està disponible en monoteràpia i en combinació a dosis fixes amb metformina i amb empagliflozina. Actualment es disposa de cinc IDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i alogliptina. D'acord amb les pautes d'harmonització, sitagliptina és l'IDPP4 d'ús preferent pel seu perfil de seguretat i per la seva major experiència d'ús.^{1,2}

En l'avaluació inicial es va concloure que no havia demostrat avantatges rellevants quant a eficàcia i seguretat respecte a altres alternatives a partir d'assaigs realitzats amb l'administració dels dos fàrmacs per separat i d'estudis de bioequivalència amb la combinació. Així mateix, mancaven dades de seguretat a llarg termini, especialment a nivell cardiovascular.

Com a nova evidència s'han identificat alguns estudis que avaluen l'eficàcia i la seguretat d'iniciar el tractament amb la teràpia doble de metformina i linagliptina, però aquesta no és una estratègia recomanada en el nostre entorn ja que es recomana iniciar el tractament hipoglucemiant de forma seqüencial.^{3,4} Així mateix, també hi ha disponibles els assaigs clínics de control glucèmic inclosos en el procediment d'autorització de la combinació linagliptina/empagliflozina, alguns dels quals inclouen pacients tractats també amb metformina.⁵

Des de l'any 2008, l'FDA sol·licita als nous hipoglucemiants disposar d'un estudi que demostrï la seguretat cardiovascular d'aquests fàrmacs. Recentment s'ha publicat el CARMELINA, un estudi de no inferioritat de linagliptina respecte a placebo, ambdós afegits al tractament estàndard, en població amb risc cardiovascular i renal alt. El 54-55% dels pacients inclosos en aquest estudi estaven tractats amb metformina. Linagliptina va demostrar la no inferioritat en la variable principal d'esdeveniments cardiovasculars majors (infart de miocardi no mortal, ictus no mortal i mortalitat cardiovascular) amb una HR d'1,02 (IC95% 0,89 a 1,17). El perfil de seguretat va ser consistent amb el conegut per al fàrmac.⁶ També està en curs un altre estudi de seguretat cardiovascular de linagliptina respecte a glimepirida (CAROLINA).

Linagliptina és l'únic IDPP4 que no requereix ajust de la dosi en insuficiència renal i ha estat estudiat en diferents estudis en pacients amb afectació renal, inclosos amb taxes de filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m². No obstant això, aquest possible avantatge no és tal quan s'utilitza associada a dosis fixes amb metformina, ja que la metformina està contraindicada en la insuficiència renal greu. D'altra banda, linagliptina, a diferència de sitagliptina, presenta més interaccions amb els inductors potents del CYP3A4 i la glicoproteïna P (rifampicina, alguns antiepilèptics, enzalutamida, etc.).

Com a conclusió, es considera que linagliptina en combinació amb metformina no ha demostrat aportar un valor afegit davant de sitagliptina en combinació amb metformina, l'IDPP4 d'elecció en el nostre entorn. En aquest context, no s'identifiquen situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de linagliptina/metformina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari**.

Per tant, quan es requereixi la prescripció d'un IDPP4 en combinació amb metformina, es recomana utilitzar preferentment la sitagliptina.

➤ Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit

Referències bibliogràfiques

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Àrea del Medicament. Argumentari de l'Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors-del-medicament/catsalut-entitats-proveidores/index-qualitat-prescripcio-farmaceutica-IQF/>
3. Ross SA, Caballero AE, Del Prato S, Gallwitz B, Lewis-D'Agostino D, Bailes Z, et al. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Feb;17(2):136-44.
4. Mu Y, Pan C, Fan B, Hehnke U, Zhang X, Zhang X, et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Feb;124:48-56.
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina/linagliptina (Glyxambi®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT 51/2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Noviembre 2018. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-linagliptina-Glyxambi-DMT2.pdf>
6. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269.



INFORME
D'AVUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.03/2014

Linagliptina/ Metformina

Jentaduet®

Indicació avaluada: Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en pacients no controlats adequadament amb metformina sola, pacients que ja estan rebent tractament amb la combinació de linagliptina i metformina, i com a tractament en combinació amb insulina o amb sulfonilurea (teràpia triple).

COMPARADORS: sulfonilurees/metformina, repaglinida/metformina, pioglitazona/metformina, gliptines/metformina.

Punts clau

- L'associació a dosis fixes de linagliptina amb metformina (LINA/MET) ha estat autoritzada per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en pacients que no aconseguixen un control glucèmic adequat en monoteràpia amb metformina a dosi màxima, o que ja estan en tractament amb ambdós fàrmacs administrats per separat, així com en teràpia triple en combinació amb una sulfonilurea o amb insulina.
- No es disposa de dades sobre l'eficàcia de linagliptina en la reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2, atès que la seva eficàcia només s'ha valorat en termes de reducció de l'HbA1c. Els assajos disponibles s'han fet utilitzant linagliptina i metformina per separat (no la combinació a dosis fixes) i han mostrat una eficàcia modestament superior a placebo + metformina. En l'únic assaig enfront d'un altre antidiabètic, el tractament de linagliptina + metformina va resultar no inferior al tractament amb glimepirida + metformina.
- L'associació de linagliptina i metformina presenta un perfil de seguretat similar al dels seus components per separat, una menor incidència d'hipoglucèmies i una disminució de pes en comparació amb glimepirida + metformina. El perfil de seguretat de linagliptina no està suficientment establert, i el seu ús s'ha associat a risc de pancreatitis.
- Linagliptina en monoteràpia no requereix ajust de dosi en cas d'insuficiència renal moderada o greu. Malgrat això, aquest possible benefici no és tal quan s'utilitza associat a dosis fixes amb metformina, ja que en la pràctica clínica habitual la metformina està contraindicada quan l'aclariment de creatinina és <30 ml/min.
- L'associació a dosis fixes LINA/MET, presenta com avantatge potencial la comoditat en la posologia, encara que amb un cost superior a altres alternatives de primera elecció.

Paraules clau: gliptines, inhibidors dipeptidil peptidasa 4 (DDP4), diabetis mellitus tipus 2.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Jentaduet® 2,5 mg/1.000 mg i
Jentaduet® 2,5 mg/850 mg comprimits
recoberts amb pel·lícula. Boehringer
Ingelheim Internacional GmbH.

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Midó de blat de moro

CODI ATC

A10BD11

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Agost 2012

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica.

DATA D'AVUACIÓ

Setembre 2013

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

Lloc en la terapèutica

En el tractament de la DM2 les guies de pràctica clínica^{1,2,3} consideren com a primera opció l'administració de metformina quan el control glucèmic amb dieta i exercici és inadequat. En aquells pacients en els quals no s'aconsegueixen els objectius d'HbA1c amb metformina en monoteràpia es recomana afegir una sulfonilurea. En teràpia doble, les gliptines poden ser considerades com una de les alternatives a les sulfonilurees quan aquestes estan contraindicades o no es toleren, o bé si el risc d'hipoglucèmia o guany de pes és important². En teràpia triple, la guia CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) indica que la insulina NPH és l'opció més cost-efectiva per associar a la combinació de metformina i sulfonilurees⁴. Malgrat això, les gliptines poden ser considerades en addició a la doble teràpia amb metformina i sulfonilurea quan el control glucèmic amb aquests dos fàrmacs és insuficient i el tractament amb insulina no és acceptat o adient (guany de pes rellevant)^{1,2,3}. Finalment, aquelles gliptines amb indicació autoritzada en combinació amb sulfonilurea poden ser una alternativa quan la metformina està contraindicada^{1,3}. En qualsevol cas, cal valorar la continuïtat als sis mesos de tractament, i si la reducció de l'HbA1c és <0,5%, es recomana suspendre la gliptina¹.

Es desconeixen els efectes de l'associació LINA/MET sobre la morbiditat i mortalitat cardiovascular. La combinació linagliptina + metformina enfront de glimepirida + metformina s'ha comparat en un únic estudi, encara que aquest assaig va ser qüestionat per l'European Medicines Agency (EMA), que va considerar que no estava ben dissenyat per establir la no-inferioritat⁵. No es disposa d'altres estudis enfront de comparador actiu (incloent gliptines) i els efectes sobre la reducció del percentatge d'HbA1c obtinguts en assajos enfront de placebo són modestos (al voltant de -0,60%)^{6,7}. En quant a les taxes d'hipoglucèmies, en general van ser baixes (1,1%), encara que van augmentar considerablement quan el tractament amb linagliptina/metformina s'associava a sulfonilurees (22,7%)⁷.

Tenint en compte que l'associació LINA/MET no ha demostrat una superioritat en termes d'eficàcia clínica, les incerteses existents sobre la seva seguretat tant a curt com a llarg termini, i que el seu cost és molt superior a altres alternatives, l'associació a dosis fixes LINA/MET es pot considerar com una altra opció per a la individualització del tractament antidiabètic però, malgrat els possibles avantatges posològics, no suposa un avanç terapèutic en el tractament de la DM2.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁸

Indicat juntament amb la dieta i l'exercici, per al tractament de pacients adults amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2):

- En pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina en monoteràpia o en aquells que ja estiguin sent tractats amb la combinació de linagliptina i metformina en comprimits diferents.
- En combinació amb una sulfonilurea (com a teràpia triple), en pacients no controlats adequadament amb la dosi màxima tolerada de metformina i una sulfonilurea.

Amb data 18 de desembre de 2013 l'European Medicines Agency (EMA) va publicar un dictamen positiu per a una nova indicació, en combinació amb insulina (triple teràpia), encara no inclosa en la fitxa tècnica⁹.

Mecanisme d'acció⁸

Aquesta associació combina dos medicaments antidiabètics amb mecanismes d'acció complementaris. Linagliptina actua com a inhibidor de la 4-dipeptidil peptidasa (DPP-4) provocant un increment dels nivells d'hormones incretines, entre elles el pèptid similar al glucagó (GLP-1) i el pèptid insulíntròpic depenent de glucosa (GIP), la qual cosa estimula la secreció d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa depenent. Metformina és una biguanida, que disminueix la producció de glucosa hepàtica, augmenta la sensibilitat a insulina en teixits perifèrics i retarda l'absorció intestinal de glucosa.

Dades farmacocinètiques^{8,10}

Estudis de bioequivalència realitzats en persones sanes han demostrat que els comprimits combinats són bioequivalents a l'administració concomitant de les dosis corresponents de linagliptina i metformina en comprimits diferents.

Posologia i forma d'administració⁸

La dosi recomanada és d'un comprimit dues vegades al dia amb els àpats. Cal individualitzar la dosi en base a la pauta posològica que estava prenent el pacient, sense superar els 5 mg de linagliptina i 2.000 mg de metformina al dia.

Els pacients no controlats adequadament amb metformina sola que comencin a prendre aquesta associació, hauran de seguir rebent la mateixa dosi de metformina que prenien.

Els pacients que ja estiguin controlats adequadament amb linagliptina i metformina administrades en comprimits diferents i que canviïn a l'associació, hauran de prendre el comprimit amb les mateixes dosis de linagliptina i metformina que ja estaven prenent.

Els pacients no controlats adequadament amb metformina a la dosi màxima tolerada i una sulfonilurea, hauran de prendre linagliptina 2,5 mg dues vegades al dia i una dosi de metformina similar a la que estaven prenent. En aquest cas pot ser necessari disminuir la dosi de sulfonilurea per reduir el risc d'hipoglucèmia.

Dades d'eficàcia

No es disposa de cap assaig clínic realitzat amb l'associació a dosis fixes LINA/MET. Per aquest motiu, l'informe de l'EMA² inclou diferents estudis farmacocinètics i de bioequivalència per demostrar que els dos fàrmacs administrats per separat són bioequivalents a l'administració de l'associació. També conclou l'equivalència de l'administració de linagliptina 2,5 mg dues vegades al dia, enfront de 5 mg una vegada al dia^{10,11}.

L'informe d'autorització de l'EMA¹⁰ presenta els resultats de quatre assajos clínics^{5-7,12} en fase III, en els quals es van administrar linagliptina i metformina (LINA+MET) per separat. En tots ells, excepte en un¹², la dosi administrada de linagliptina va ser de 5 mg una vegada al dia, dosi que no es correspon amb la posologia de l'associació (2,5 mg de linagliptina dues vegades al dia).

Els resultats dels estudis pivotals presentats per a l'autorització de l'associació LINA/MET en doble i triple teràpia ja van ser analitzats a [l'informe de avaluació de linagliptina](#)¹³ i es resumeixen a continuació:

- En un assaig clínic aleatoritzat⁶, doble cec, es va comparar l'eficàcia de linagliptina 5 mg/24 h afegida a metformina (≥ 1500 mg) enfront de placebo + metformina (≥ 1500 mg), en 701 pacients amb DM2 no controlats amb dosis màximes de metformina. Els resultats mostren que a les 24 setmanes la diferència en la disminució de l'HbA1c respecte al grup placebo va ser de -0,64% (IC95%: -0,78 a -0,50; $p < 0,0001$).
- En un altre assaig clínic aleatoritzat⁷, doble cec, durant 24 setmanes es va comparar linagliptina 5 mg/24 h + metformina (≥ 1500 mg) + sulfonilurea enfront de placebo + metformina (≥ 1500 mg) + sulfonilurea, en 1.058 pacients amb DM2 no controlats adequadament amb la combinació metformina + sulfonilurea. La diferència en el % HbA1c en el grup de linagliptina respecte al grup placebo va ser de -0,62% (IC95%: -0,73 a -0,50; $p < 0,0001$).

- Un assaig clínic de no inferioritat⁵ aleatoritzat, doble cec, de 24 mesos de durada, en 1.552 pacients amb control glucèmic inadequat amb metformina, va comparar la teràpia combinada de linagliptina 5mg/24h + metformina (≥ 1500 mg/dia) enfront de glimepirida (1 a 4 mg/24 h) + metformina (≥ 1500 mg/dia). Després de 104 setmanes de seguiment, l'anàlisi per intenció de tractar va mostrar que la reducció en el % HbA1c era de -0,16% amb linagliptina i de -0,36% amb glimepirida. Malgrat que la diferència entre ambdós grups va ser de 0,20% (IC97,5%: 0,09 a 0,30) i el valor superior de l'interval era inferior a 0,35, criteri proposat pels investigadors com de no inferioritat, l'EMA va considerar que aquest estudi de no inferioritat no estava adequadament dissenyat, atès que el criteri de no inferioritat no era l'apropiat en ser massa ampli tenint en compte els efectes del tractament observats amb linagliptina i glimepirida^{13,1}.

- Es va realitzar un estudi¹² aleatoritzat, doble cec, durant 24 setmanes, dissenyat per comparar una teràpia inicial de la combinació linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 500 mg/12 h o linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 1000 mg/12 h enfront de cadascun d'aquests fàrmacs en monoteràpia (linagliptina 5 mg/24 h, metformina 500 mg/12 h o 1000 mg/12 h) i enfront de placebo, en 791 pacients amb DM2, dels quals aproximadament la meitat no havien rebut tractament previ amb un antidiabètic oral (47,5%), requisit que no coincideix amb la indicació aprovada per a l'associació (LINA/MET). La diferència en la reducció del % HbA1c de la combinació linagliptina 2,5mg/12 h + metformina 1000 mg/12 h enfront de metformina 1000 mg/12 h i linagliptina 5 mg/24 h, en monoteràpia, va ser de -0,5% (IC95%: -0,7 a -0,3) i -1,1% (IC 95%: -1,4 a -0,9) respectivament. Per a la combinació linagliptina 2,5 mg/12 h + metformina 500 mg/12 h, la diferència en la reducció d'HbA1c enfront de metformina 500 mg/12 h i linagliptina 5 mg/24 h, en monoteràpia, va ser de -0,6% (IC 95%: -0,8 a -0,4) i -0,8% (IC95%: -1,0 a -0,6) respectivament.

- En un assaig publicat recentment¹⁵ s'analitza l'efecte de linagliptina com a tractament afegit en pacients d'edat avançada (>70 anys) amb DM2. Es tracta d'un assaig aleatoritzat, doble cec, de 24 setmanes de durada, en el que van participar 241 pacients amb una mitjana d'edat de 74,9 anys, amb DM2 i insuficient

control glucèmic, malgrat estar en tractament amb metformina, sulfonilurees, insulina basal o la combinació d'aquests fàrmacs. La diferència en la reducció del % HbA1c de linagliptina 5 mg/24 h enfront de placebo va ser -0,64% (IC 95%: -0,81 a -0,48; $p < 0,0001$).

Dades de seguretat

Per conèixer la incidència de les reaccions adverses associades a la combinació LINA/MET es van analitzar les dades de l'estudi pivotal⁶ i l'anàlisi conjunta dels assajos en els quals es va comparar linagliptina + metformina enfront de placebo + metformina¹⁰.

D'acord amb l'anàlisi conjunta la incidència global d'efectes adversos va ser similar en ambdós grups (50,6% en pacients que van rebre metformina + placebo i 47,8% en el grup de linagliptina + metformina) així com la incidència d'efectes adversos greus (2,6% vs 2,8%)¹⁰.

La proporció de pacients que van abandonar el tractament a causa d'efectes adversos també va ser similar (2,6% vs 2,3%, en placebo i LINA+MET respectivament)¹⁰.

Reaccions adverses

Els efectes adversos més freqüents d'acord amb l'anàlisi presentada en l'informe de l'EMA van ser infeccions i trastorns gastrointestinals amb incidències semblants en ambdós grups. En el cas de trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu, es van observar diferències del 2% o superiors, que van ser més freqüents en el grup LINA+MET. Per contra, els efectes en el metabolisme van ser menys freqüents en el grup LINA+MET, sent menor la incidència d'hiperglucèmia, hipoglucèmia i hipertrigliceridèmia¹⁰.

El perfil d'efectes adversos observats concorda amb el perfil de seguretat conegut per a ambdós fàrmacs en monoteràpia: alteracions gastrointestinals i pruija per metformina, i nasofaringitis, hipersensibilitat, tos i pancreatitis per linagliptina¹⁰.

Respecte a la incidència d'hipoglucèmies, les dades obtingudes de l'anàlisi dels assajos que comparaven linagliptina + metformina amb metformina sola, van mostrar una menor incidència amb la combinació (1,1% vs 2,1%)¹⁰. Aquesta incidència augmenta quan s'afegeix una sulfonilurea al tractament. En doble teràpia, quan es va comparar l'associació LINA+MET amb sulfonilurea + metformina, la diferència en el percentatge d'hipoglucèmies va ser significativa a favor de linagliptina (LINA+MET 7,5% vs glimepirida+metformina 36,1%)^{5,10}. En triple teràpia es va observar una incidència d'hipoglucèmies del 22,7% amb l'associació linagliptina + metformina + sulfonilurea enfront de 14,8% en el grup placebo + metformina + sulfonilurea⁷.

En l'assaig de no inferioritat enfront de glimepirida, els pacients tractats amb linagliptina van mostrar una reducció mitjana significativa del pes corporal enfront del valor basal, en comparació a un augment de pes en pacients tractats amb glimepirida (-1,4 kg enfront d'1,3 kg respectivament, sent la diferència de -2,7kg, IC95%: -3,2 a -2,2)⁵.

Les dades post comercialització recullen l'associació entre l'ús de linagliptina i el risc de pancreatitis aguda. En total s'ha informat de 10 casos de problemes pancreàtics: 8 casos van passar durant el tractament amb linagliptina + metformina i 2 durant el tractament amb glimepirida + metformina. La taxa d'incidència de pancreatitis de linagliptina + metformina és similar a les dades que s'obtenen durant el tractament de linagliptina en monoteràpia¹⁰.

Una nota recent de l'EMA¹⁶ conclou que no es pot confirmar la relació d'un augment del risc de càncer de pàncrees associat als inhibidors de la DPP-4 i els anàlegs del pèptid GLP-1, atès que el nombre de casos és molt petit. A causa de les incerteses sobre l'efecte d'aquests fàrmacs sobre el pàncrees a llarg termini, s'han iniciat 2 estudis sobre el perfil de seguretat dels fàrmacs antidiabètics, posant l'accent en la seva seguretat pancreàtica. S'esperen els primers resultats per a la primavera del 2014.

En una metanàlisi¹⁷ de 8 assajos clínics en fase III (de 18 setmanes a 12 mesos de durada) amb 5.239 pacients amb DM2 es va observar que el tractament amb linagliptina no anava associat a un increment del risc cardiovascular. La variable composta de valoració, definida com l'aparició o el temps fins a la primera aparició de mort cardiovascular, infart de miocardi no mortal, ictus no mortal o hospitalització per angina de pit inestable, va ser significativament menor amb linagliptina enfront dels controls (comparadors actius –glimepirida i voglibosa– i placebo) (HR= 0,34; IC95%: 0,16 a 0,70). Malgrat aquests resultats, linagliptina en combinació amb metformina es va associar a angina de pit i isquèmia cardíaca² (4 i 2 esdeveniments respectivament vs 0 amb metformina sola), motiu pel qual cal disposar de més informació. Amb aquest objectiu, l'EMA ha sol·licitat un estudi de la seguretat cardiovascular de linagliptina en pacients d'alt risc, (estudi CAROLINA) que està actualment en marxa. La durada de l'estudi serà de 8 anys, i es realitzarà una primera anàlisi quan es produeixin els 80 primers

esdeveniments i hagi passat almenys 1,5 any des de l'aleatorització del primer pacient.

S'ha establert un pla de gestió de riscos amb la finalitat de detectar riscos importants del fàrmac com hipoglucèmia, pancreatitis, acidosi làctica, lesions cutànies, reaccions d'hipersensibilitat, infeccions i alteracions de la funció renal. També es pretén obtenir més informació en els subgrups de població on no existeixen dades disponibles o són molt escasses: pacients amb alt risc cardiovascular amb esdeveniments cardiovasculars recents, pacients >80 anys, pacients pediàtrics, embaràs i lactància, reaccions adverses cancerígenes, idiosincràtiques, immunològiques i en pacients en tractament amb inhibidors del CYP3A4 i de la P-gp¹⁰.

La seguretat a llarg termini de linagliptina és desconeguda. A més de les incretines, altres hormones gastrointestinals, neuropeptids, citocines i quimiocines són substrats de la DPP-4. Aquest enzim té un paper important en el sistema immunitari. Es desconeix si la inhibició d'aquesta activitat podria tenir efectes adversos a llarg termini.

Contraindicacions⁸

- Hipersensibilitat a linagliptina i/o metformina o a algun dels excipients.
- Cetoacidosi diabètica, precoma diabètic.
- Insuficiència renal moderada i greu (aclarament de creatinina <60 ml/min).
- Quadres aguts que puguin alterar la funció renal, com deshidratació, infecció greu i xoc.
- Malaltia aguda o crònica que pugui provocar hipòxia tissular, com insuficiència cardíaca o respiratòria, infart de miocardi recent, xoc.
- Insuficiència hepàtica.
- Intoxicació etílica aguda, alcoholisme.

Precaucions⁸

- No ha de ser utilitzat en pacients amb diabetis mellitus tipus 1 ni per al tractament de la cetoacidosi diabètica.
- **Pancreatitis:** En l'experiència post comercialització amb linagliptina, s'han recollit notificacions de pancreatitis aguda. Els pacients han de ser informats dels símptomes característics, com el dolor abdominal greu i persistent. En cas de sospita de pancreatitis, cal interrompre el tractament.
- **Acidosis làctica:** És una complicació metabòlica molt rara però greu, que es pot produir per acumulació de metformina, principalment en pacients amb fallida renal significativa.

- **Cirurgia:** S'ha de suspendre el tractament 48 hores abans d'una cirurgia programada amb anestèsia general, espinal o epidural. El tractament s'ha de reprendre passades 48 hores de la cirurgia, i només després d'haver avaluat de nou la funció renal i haver comprovat que és normal.
- **Administració de medis de contrast iodats:** La seva administració pot causar fallida renal associada a acidosis làctica en pacients tractats amb metformina. S'ha d'interrompre el fàrmac abans o en el moment de realitzar la prova. No s'ha de reprendre el tractament fins passades 48 hores, i només després d'haver avaluat de nou la funció renal.

Interaccions amb aliments i medicaments^{8,10}

Linagliptina no presenta un efecte clínicament rellevant sobre la farmacocinètica de metformina i viceversa.

No hi ha estudis d'interaccions amb l'associació LINA/MET, però sí s'han realitzat aquests estudis amb linagliptina i metformina individualment. En el cas de linagliptina, la informació disponible sobre interaccions està recollida en l'informe d'avaluació¹³ publicat el 2013. No s'han observat interaccions clínicament significatives amb glibenclàmida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptius orals quan s'administren de forma concomitant. Respecte a metformina, poden produir-se interaccions amb substàncies catióniques que s'eliminen mitjançant secreció tubular (amilorida, cimetidina, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamterè, trimetoprim o vancomicina) i cal evitar el consum d'alcohol i de medicaments que continguin alcohol, pel major risc d'acidosis làctica en la intoxicació etílica aguda.

Utilització en grups especials⁸

Pacients d'edat avançada: Utilitzar amb precaució. Es recomana monitorar periòdicament la funció renal. L'experiència clínica és limitada en els majors de 80 anys¹⁰.

Pacients pediàtrics: No es recomana el seu ús, atès que no hi ha dades disponibles que estableixin l'eficàcia i seguretat en aquesta població.

Insuficiència renal: No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu. Contraindicat en el cas d'insuficiència renal de moderada a greu (aclarament de creatinina <60 ml/min).

Insuficiència hepàtica: Contraindicat.

Embaràs: No utilitzar.

Lactància: No utilitzar.

Costos

Cost incremental

En la taula 1 es presenten els costos del tractament amb l'associació de LINA/MET a dosis fixes, enfront de diferents fàrmacs considerats de primera línia per a cadascuna de les indicacions considerades.

Taula 1. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus indicats en PVP IVA, euros (€) 2014.

	LINA/MET	Components per separat	Pacients no controlats amb MET	Triple teràpia (amb insulina o amb sulfonilurea)		
		MET+LINA	MET+SU	MET+PIO	MET+IDDP4	MET+GLP-1
Presentació	Jentaduet® 2,5/850**	Trajenta® 5 mg†	Glimepirida 1 mg EFG§ Glimepirida 2 mg EFG§ Glimepirida 4 mg EFG§	Competact 15/850§§	Janumet® 50/1.000§§ Eucreas® 50/850 i 50/1.000¥ Komboglyce® 2,5/850 i 2,5/1.000§§	Byetta® 5 mcg¥ Byetta® 10 mcg¥ Victoza® 6 mg/mL¥¥
	Jentaduet® 2,5/1.000**	Metformina 850 mg EFG† Metformina 1.000 mg EFG†	Metformina 850 mg EFG† Metformina 1.000 mg EFG†			Metformina 850 mg EFG† Metformina 1.000 mg EFG†
Preu envàs (PVP)*	65,57 65,57	59,95	7,38 10,19 20,38	59,88	61,19 65,57 65,57	112,40 133,47 138,16
		1,94 2,69	1,94 2,69			1,94 2,69
Preu unitari	1,09	2,00	0,06 0,08 0,17	1,07	1,09 1,09 1,09	1,87 2,22 4,60
		0,04 0,05	0,04 0,05			0,04 0,05
Posologia	1 comp c/12h	Lina: 5mg c/24h Met: 850-100 mg c/12	Glime: 1-4 mg c/24h Met: 850-1000 mg c/12h	1 comp c/12h	1 comp c/12h	Exenatida: 1 adm c/12h Liragl: 0,6 mg-1,2 mg /dia Met: 850-1000 mg c/12h
Cost dia	2,18	2,08-2,11	0,14-0,28	2,14	2,18	3,82-4,71
Cost tractament anual	795,7	758,47-769,42	50,72-101,47	781,10	795,70	1.395,76-1.720,37
Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència	+26,28 a +37,23 enfront de MET + LINA (components per separat). +694,23 a +744,98 enfront de MET + glimepirida (tractament de primera elecció en doble teràpia). +14,60 enfront de MET + PIO (alternativa de tractament en triple teràpia). Mateix cost que la resta de combinacions MET + IDDP4 (alternativa de tractament en triple teràpia). -600,06 a - 867,24 enfront de MET + anàleg del GLP-1 (alternativa de tractament en triple teràpia).					

adm: administració; comp: comprimit; glime: glimepirida; GLP-1: pèptid similar al glucagó; IDPP4: inhibidor dipeptidil peptidasa 4; LINA: linagliptina; LINA/MET: linagliptina i metformina (combinació a dosis fixes); liragl: liraglutida; MET: metformina; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea.

* PVP IVA, consultat en el Catàleg d'especialitats farmacèutiques del Catsalut, 29 de gener 2014. **60 comprimits; † 30 comprimits; §50 comprimits; §: 120 comprimits; §§: 56 comprimits; ¥: 60 dosis; ¥¥: 2 plomes precarregades (15 dosis/ploma aproximadament).

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'ha identificat el dictamen de l'Scottish Medicines Consortium (SMC) per a l'associació a dosis fixes de LINA/MET. En aquest informe, únicament recomanen l'ús de LINA/MET de manera restringida a aquells

pacients en els quals la utilització de la combinació de metformina i linagliptina ja sigui una opció de tractament adequada i sempre que les dosis utilitzades en la combinació siguin considerades apropiades¹⁸.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

LINA/MET és una combinació doble a dosis fixes amb les mateixes indicacions que els seus components per separat.

La combinació avaluada conté entre els seus components un inhibidor de la DPP4, linagliptina. Els inhibidors de la DPP4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM, i haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients en els quals els fàrmacs de primera línia (com per exemple les sulfonilurees) estiguin contraindicats.

Existeixen quatre combinacions a dosis fixes compostes per l'associació d'un inhibidor de la DPP-4 més metformina comercialitzades a Espanya. No existeixen assajos clínics aleatoritzats i doble cec on es comparin entre elles aquestes combinacions a dosis fixes. Es disposa d'un assaig de no-inferioritat enfront de sulfonilurea (glimepirida) que no aporta noves dades sobre l'eficàcia ja coneguda de linagliptina. Només s'ha realitzat un assaig clínic

administrant els principis actius per separat (LINA + MET) amb la mateixa posologia que l'associació a dosi fixa, i va ser realitzat enfront de placebo + MET.

Adicionalment, es disposa de [l'informe de avaluació de linagliptina](#), realitzat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHFAPC), en el qual va rebre la qualificació de "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades"¹³.

Tenint en compte aquestes dades, l'associació a dosis fixes LINA/MET rep la qualificació de Categoria C: "Existeixen alternatives terapèutiques més adequades".

Dictamen

QUALIFICACIÓ



El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.



El seu ús és adequat en situacions concretes.



Existeixen alternatives terapèutiques més adequades



Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Tenint en compte que l'associació LINA/MET no ha demostrat una superioritat en termes d'eficàcia clínica, les incerteses existents sobre la seva seguretat tant a curt com a llarg termini, i que el seu cost és molt superior a altres alternatives, l'associació a dosis fixes LINA/MET es pot considerar com una altra opció per a la individualització del tractament antidiabètic però, malgrat els possibles avantatges posològics, no suposa un avanç terapèutic en el tractament de la DM2.

Annex I. Taula d'evidència

INFORME DE LINAGLIPTINA/METFORMINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (Mida de l'efecte / Intervals de confiança / valors p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
1218.63 Barnett et al. Lancet , 2013. Ref. 15 Finançat per Boehringer Ingelheim.	Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, multicèntric. Durada: 24 setmanes. Objectiu: Demostrar l'eficàcia i seguretat de linagliptina en pacients ≥70 anys, amb DM2 i inadequat control glucèmic, que estan en tractament amb altres antidiabètics.	N: 241 pacients. Criteris d'inclusió: ≥70 anys. HbA1c: ≥7%. En tractament amb metformina, sulfonilurees o insulina basal, o combinacions d'aquests fàrmacs en dosis estables, en les últimes 8 setmanes. Criteris d'exclusió: Glucosa plasmàtica de dejú >13,3 mmol/L, funció hepàtica alterada, infart de miocardi, ictus o accident isquèmic transitori en els 3 mesos previs a l'estudi, cirurgia bariàtrica prèvia, insuficiència renal (creatinina sèrica ≥1,5 mg/dl). Tractament actual amb insulina ràpida, insulina mixta o esteroides sistèmics. Tractament amb tiazolidindiona, inhibidor de la α-glucosidasa, meglitinida, agonista del receptor GLP-1, altre inhibidor de la DPP-4 o fàrmac anti- obesitat, en els 3 mesos previs.	2 grups: -LINA 5: Linagliptina 5 mg/24 h + teràpia antidiabètica prèvia (n=162). -PLB: Placebo + teràpia antidiabètica prèvia (n=79).	Eficàcia: Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al basal (setmana 24). Seguretat: Aparició d'efectes adversos. Incidència i gravetat. Discontinució a causa d'efectes adversos. Hipoglucèmia i esdeveniments CV. Canvis en signes vitals, proves de laboratori i tractament anterior. Aparició d'efectes adversos pre-especificats: reaccions d'hipersensibilitat (angioedema, anafilaxi), insuficiència renal, alteracions hepàtiques, reaccions adverses cutànies i pancreatitis.	Canvi % HbA1c respecte al basal: -LINA 5: -0,61%. -PLB: -0,04%. Diferència entre grups: -0,64%, IC 95%: -0,81% a -0,48% (p<0,0001). EA relacionats amb el tractament: -LINA 5: 21%. -PLB: 13,9%. Discontinució a causa d'efectes adversos: -LINA 5: 8 (4,9%). -PLB: 1 (1,3%). Hipoglucèmia: -LINA 5: 39 (24,1%). -PLB: 13 (16,5 %). OR 1,58, IC 95%: 0,78 a 3,78	Mitjana d'edat: 74,9 anys. Valors basals mitjans de la població: HbA1c: 7,8%. DE: 0,8. Prop del 40% dels pacients estaven en tractament amb MET + SU. Percentatge de pacients que van necessitar tractament de rescat: LINA 5: 4,1% (7 de 160). PLB: 14,1% (11 de 78).	Total : 5 punts Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament adequat: 1

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

CV: cardiovasculars; DE: desviació estàndard; DM2: diabetis mellitus 2; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; EA: efectes adversos; GLP-1: peptíid similar al glucagó; IC: interval de confiança; LINA: linagliptina; MET: metformina; PLB: placebo; SU: sulfonilurea.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute of Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. May 2009. [Consultat juliol 2013]. Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/Guidance/pdf/English>
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes: guideline Nr. 116. March 2010. [Consultat febrer 2013]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
3. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut. Barcelona, 2013. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Third Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. July 2013. [Consultat juliol 2013]. Disponible a: http://www.cadth.ca/media/pdf/OP0512_Diabetes_Update_Third-line_e.pdf
5. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Von Eynatten M et al. Two year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with Type 2 Diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380(9840): 475-483.
6. Taskinen MR, Rosenstock K, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2011;13: 65-74.
7. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med 2011;28: 1352-61.
8. Fitxa tècnica de Jentadueto®. Laboratori Boehringer-Ingelheim International GmbH. [Consultat juliol 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002279/WC500130969.pdf
9. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Summary of opinion (post-authorisation). Jentadueto® DCI: linagliptin / metformin. EMA/CHMP/798869/2013 [Consultat gener 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002279/WC500158692.pdf
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Jentadueto® DCI: linagliptin / metformin. EMA/H/C/002279; 2011. [Consultat juliol 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002279/WC500130972.pdf
11. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2,5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Curr Med Res Opin.2012; 28: 1465-74.
12. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, Von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab 2012;14: 565-574.
13. Linagliptina. Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en adults: en monoteràpia quan metformina no és adequada i com a tractament en combinació amb metformina, amb metformina i una sulfonilurea o amb insulina. Barcelona: Agència d'Avaluació i Qualitat Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. [Consultat gener 2014]. Disponible a: www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/informes/Linagliptina/LINAGLIPTINA.pdf
14. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR – Public assessment report). Trajenta® DCI: linagliptina. EMA/H/C/002110; 2011. [Consultat setembre 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf
15. Barnett HA, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet.2013.doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7.
16. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Press release. Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. July 2013. EMA/463027/2013. [Consultat juliol 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf
17. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Cardiovascular Diabetology 2012;11: 1-10.
18. Scottish Medicines Consortium. Product Update. Linagliptin 2.5 mg plus metformin 850 mg and linagliptin 2.5 mg plus metformin 1000 mg film-coated tablets (Jentadueto®). No: 841/13. 11 January 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Linagliptina/ Metformina.** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 per millorar el control glucèmic en pacients no controlats adequadament amb metformina sola, pacients que ja estan rebent tractament amb la combinació de linagliptina i metformina, i com a tractament en combinació amb insulina o amb sulfonilurea (teràpia triple). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 8097-2014